

009427830      \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1993-121346/199315

XRAM Acc No: C93-053954

**New azetidinone derivatives, inhibiting platelet aggregation -  
are antiinflammatory and antiphlogistic agents e.g.**

**1-benzyl-4-difluoromethyl-2-azetidinone**

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001    Number of Patents: 001

Abstract (Basic): JP 5058993 A

Cpd. (I) is of the formula (A), where R1 and R2 are opt. different and are respectively H, alkyl or hydroxyalkyl and R3 is H or aryl or aralkyl with or without substitution or an acid-added salt. The prepn. of (I) and acid-added salt is effected by using a difluoroethane image cpd. of the formula:  $\text{CHF}_2\text{CH}=\text{N}-\text{R}_3$ .

USE/ADVANTAGE - The cpd. has anti-inflammatory activity, antalgic activity and platelet aggregation inhibiting activity and is useful as antalgic/antiphlogistic agent and drug for circulating system. The method can prepare (I) in a high yield.

In an example, 0.48 ml 2.5M hexane soln. of n-butyllithium is dropped to mixt. of 4 ml THF and 0.17 ml diisopropylamine at 78degC and the mixt is stirred for 20 min.. 0.12 ml ethyl acetate is dropped to it and the mixt. is stirred for 20 min.. Then, 0.77 g N-(2,2-difluoroethylidene) benzylamine is dropped to it and the mixt. is stirred for 30 min. and then 1N HCl is added to top the reaction. The organic layer is extracted with diethyl ether 2 or 3 times and purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate=4:1 to give 0.15 g 1-benzyl-4-difluoromethyl-2(I) (Yield: 73%).

Dwg.O/O

Title Terms: NEW; AZETIDINONE; DERIVATIVE; INHIBIT; PLATELET; AGGREGATE;  
ANTIINFLAMMATORY; ANTIPHLOGISTIC; AGENT; BENZYL; DI; FLUOROMETHYL;  
AZETIDINONE



(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-58993

(43)公開日 平成5年(1993)3月9日

(51)Int.Cl.

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 205/08

// A 6 1 K 31/395

A A H

A B E

7252-4C

7019-4C

7019-4C

C 0 7 D 205/ 08

J

K

審査請求 未請求 請求項の数3(全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平3-246759

(71)出願人 000006725

吉富製薬株式会社

(22)出願日

平成3年(1991)8月30日

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72)発明者 北爪 智哉

東京都目黒区南千束3丁目23番14 ヲイラ

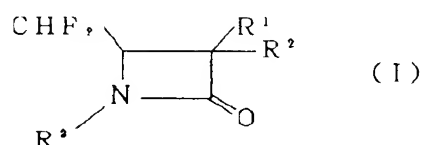
ベール洗足池201号

(74)代理人 五理士 高島

(54)【発明の名称】 アゼチジノン化合物およびその製造法

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 下記式(I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。)により表されるアゼチジノン化合物およびその酸付加塩および

下記式

$\text{CHF}_2\text{---CH---N---R}^3$  (式中、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。)により表されるジフルオロエタンイミン化合物を使用する上記アゼチジノン化合物およびその酸付加塩製造法。

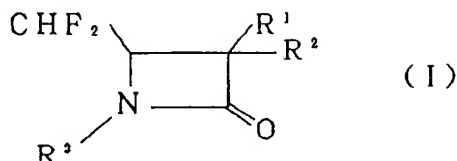
【効果】 この化合物は抗炎症作用、鎮痛作用、血小板

凝集抑制作用等の優れた薬理作用を有し、鎮痛消炎剤、循環器用剤等として有用である。また、当該化合物は単環式 $\beta$ -ラクタム、カルバペナム、1-カルバセフェム等の抗生物質の中間体としても有用である。ジフルオロエタンイミン化合物を使用することによって効率よく上記化合物が製造される。

【特許請求の範囲】

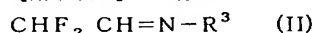
【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



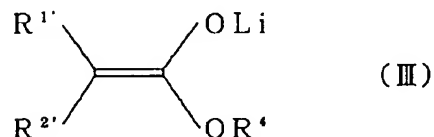
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素、アルキルまたはヒドロキシルアルキルを、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。) により表されるアゼチジノン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩。

【請求項2】 一般式



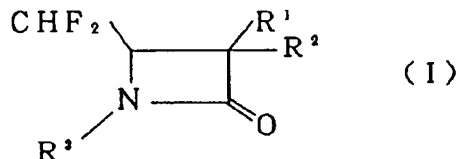
(式中、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。) により表されるジフルオロエタニミン化合物と一般式

【化2】



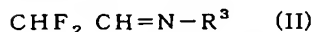
(式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$  は同一または異なって水素、アルキルまたは保護基で保護された水酸基を有するアルキルを、 $R^4$  はアルキルを示す。) により表される化合物とを反応させ、水酸基の保護基を脱離させることを特徴とする一般式

【化3】



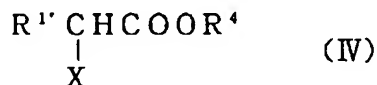
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素、アルキルまたはヒドロキシルアルキルを示し、 $R^3$  は前記と同義である。) により表されるアゼチジノン化合物の製造法。

【請求項3】 一般式



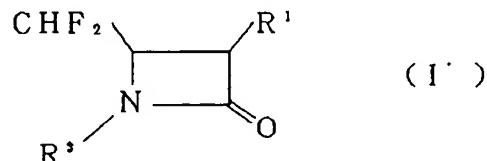
(式中、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。) により表されるジフルオロエタニミン化合物と一般式

【化4】



(式中、 $R^{1'}$  は水素、アルキルまたは保護基で保護された水酸基を有するアルキルを、 $R^4$  はアルキルを、 $X$  はハロゲンを示す。) により表される化合物とを反応させ、水酸基の保護基を脱離させることを特徴とする一般式

【化5】



(式中、 $R^1$  は水素、アルキルまたはヒドロキシルアルキルを、 $R^3$  は前記と同義である。) により表されるアゼチジノン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬またはその合成中間体として有用なジフルオロメチル基を有するアゼチジノン化合物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 P.

F. Bevilacquaらのジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 49, 1430 (1984) および G. Guantiらのシンセシス (Synthesis) 1985, 609によりモノクロメチル基、トリフルオロメチル基を有するアゼチジノン化合物が知られている。また、近年、分子内にジフルオロメチル基を有する化合物の生理活性が注目されており、その導入法、合成法の開発が強く望まれている。

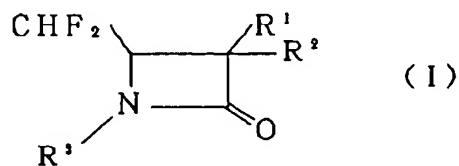
【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明者はジフルオロメチル基を分子内に有する出発物質としてジフルオロエタニミン化合物を用いることによって、収率よくジフルオロメチル基を有する有用な新規アゼチジノン化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0004】 すなわち、本発明は

(1) 一般式 (I)

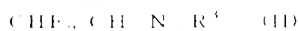
【化6】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素、アルキルまたはヒドロキシルアルキルを、 $R^3$  は水素または置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキルを示す。) により表されるアゼチジノン化合物またはその医

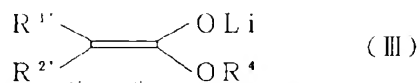
薬上許容される酸付加塩、

(2) 一般式 (II)



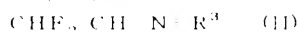
(式中、 $\text{R}^3$  は前記(1)同意義)により表されるジフルオロエタンイミン化合物と一般式 (III)

【化7】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ は同一または異なって水素、アルキルまたは保護基で保護された水酸基を有するアルキルを、 $\text{R}^3$ はアルキルを示す。)により表される化合物とを反応させ、水酸基の保護基を脱離させることを特徴とする上記一般式 (1) により表されるアゼチジノン化合物の製造法、および

(3) 一般式



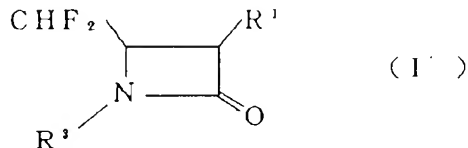
(式中、 $\text{R}^3$  は前記(1)同意義)により表されるジフルオロエタンイミン化合物と一般式 (IV)

【化8】



(式中、 $\text{X}$ はハロゲンを示し、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^4$ は前記と同意義。)により表される化合物とを反応させ、水酸基の保護基を脱離させることを特徴とする一般式 (I')

【化9】



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は前記と同意義である。)により表されるアゼチジノン化合物の製造法に関する。

【0005】上記定義中、アルキルは炭素数1〜10個を有するアルキルであって、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、第3級ペンチル、1-エチルプロピル、1-メチルブチル、ヘキシル、ヘプシル、オクシル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

【0006】ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルなどが挙げられ、また保護基で保護された水酸基を有するアルキルとはこれらヒドロキシアルキルの水酸基がトリアルキルシリル(トリメチルシリル、第3級ブチルジメチルシリルなど)、低級アルキル(メチル、エ

チル、イソプロピル、第3級ブチルなど)、アリル、アリルアルキル(ベンジル、フェニルエチルなど)、アリル(ホルミル、アセチル、プロピオンル、ブチロイルなど)などの保護基で保護されたものを示す。

【0007】アリールとはフェニル、ナフチルが挙げられ、アリールアルキルとはベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどが挙げられる。また、アリール、アリールアルキルは1〜3個の置換基を有していてもよく、置換基としては、たとえばハロゲン、低級アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1〜4個のアルキル)、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどの炭素数1〜4個のアルコキシ)、トリフルオロメチル、水酸基などが挙げられる。また、ハロゲンとは塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を示す。本発明化合物の医薬上許容される酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸などの無機酸との塩、あるいは酢酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩があげられる。

【0008】前記(2)の製造法において、一般式 (I) の化合物と一般式 (III) の化合物との反応は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ハロゲン化炭化水素(四塩化炭素など)、芳香族炭化水素(ベンゼン、ニトロベンゼンなど)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、ジオキサソンの溶媒中、 $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ で1〜10時間撹拌することにより進行する。なお、一般式 (III) の化合物は一般式 (V)

【化10】



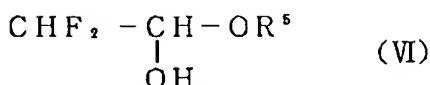
(式中、各記号は前記と同意義である。)により表される化合物にリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を作用させることによって得られる。

【0009】前記(3)の製造法において、一般式 (I) の化合物と一般式 (IV) の化合物との反応は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ハロゲン化炭化水素(四塩化炭素など)、芳香族炭化水素(ベンゼン、ニトロベンゼンなど)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、ジオキサソンの溶媒中、亜鉛の存在下、1〜10時間、 $60^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ にて加熱還流することにより進行する。

【0010】水酸基の保護基は加水分解などの通常の方法により除去することができる。

【0011】出発物質である一般式 (II) のジフルオロエタンイミン化合物は一般式 (VI)

【化11】



(式中、 $\text{R}^5$  はアルキルを示す。) のジフルオロアセトアルデヒド=アルキルヘミアセタールと一般式 (VII)

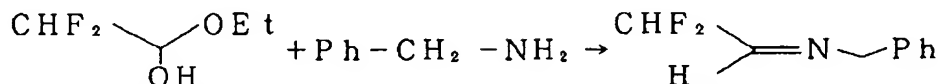


(式中、 $\text{R}^3$  は前記と同義である。) の一級アミンを混合し、 $80^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$  程度に加熱することにより容易に合成することができる。

【0012】本発明の一般式 (I) の化合物は、不斉炭素原子が存在するため、本発明はそれに由来する光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはラセミ体をも包含する。また、立体異性体をも包含する。このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。

【0013】得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

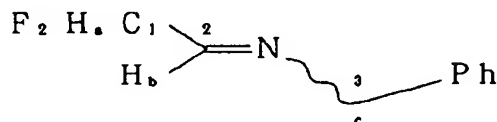
【0014】



50mlナス型フラスコにジフルオロアセトアルデヒド=エチルヘミアセタール50mmolとベンジルアミン50mmolを入れ、油浴中 $110^\circ\text{C}$ で加熱還流を行う。水が生成するのでこれを系外へ除去し、水の生成が認められなくなった時点で、室温まで温度を下げる。無水硫酸マグネシウムを入れ乾燥した後、減圧蒸留を行い、N-(2,2-ジフルオロエチリデン)ベンジルアミン4.4g (収率52%)を得た。沸点 $55 \sim 57^\circ\text{C} / 0.5\text{mmHg}$

【0018】

【化13】



E:Z=1:1

$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$

FW 169.17

$^{19}\text{F}$ -NMR (470MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ )

$\delta$  41.628 (dd,  $\text{JCHaF}_2=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCFCHb}=3.05\text{Hz}$ , E or Z)

【作用および発明の効果】本発明の一般式 (I) の化合物は抗炎症作用、鎮痛作用、血小板凝集抑制作用等の優れた薬理作用を有し、鎮痛消炎剤、循環器用剤等として有用である。また、当該化合物は単環式 $\beta$ -ラクタム、カルバペナム、1-カルバセフェム等の抗生物質の中間体としても有用である。

【0015】なお、一般式 (I) の化合物を合成するにあたり、出発物質として一般式 (II) のジフルオロエタニミン化合物を用いた。このイミン化合物はジフルオロアセトアルデヒド=アルキルヘミアセタールから容易に合成される。当該化合物は、一般式 (III)、(IV) などにより表される求核剤と反応し、かくして収率よく相当する一般式 (I) の化合物を得ることができる。

【0016】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中の略号の意味は次の通りである。

Et : エチル  
Ph : フェニル  
i-Pr : イソプロピル  
THF : テトラヒドロフラン  
n-BuLi : n-ブチルリチウム  
LDA : リチウムジイソプロピルアミド

【0017】実施例1 (中間体の製造例1)

【化12】

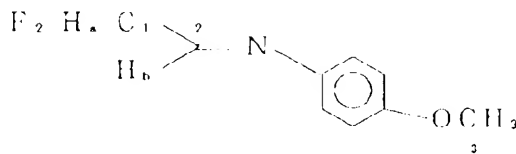
$\delta$  41.634 (dd,  $\text{JCHaF}_2=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCFCHb}=3.05\text{Hz}$ , E or Z)  
 $^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  4.721 (m, 2H, Hc)  
 $\delta$  6.154 (dd,  $\text{JC}_1\text{Ha}=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaCHb}=5.37\text{Hz}$ , 1H, Ha)  
 $\delta$  7.2 ~ 7.4 (mp, 5H, Ph)  
 $\delta$  7.696 (dt,  $\text{JCFCHb}=3.54\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaCHb}=5.37\text{Hz}$ ) 1H E, Z Hb  
 $\delta$  7.704 (dt,  $\text{JCFCHb}=3.54\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaCHb}=5.37\text{Hz}$ )  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  64.170 (s,  $\text{C}_3$ )  
 $\delta$  112.956 (t,  $\text{JC}_1\text{F}=238.1\text{Hz}$ ,  $\text{C}_1$ )  
 $\delta$  127.640 (s, Ph)  
 $\delta$  123.188 (s, Ph)  
 $\delta$  128.756 (s, Ph)  
 $\delta$  136.893 (s, Ph)  
 $\delta$  156.019 (t,  $\text{JC}_2\text{F}=31.9\text{Hz}$ ,  $\text{C}_2$ )  
IR:  $2900 \sim 3070\text{cm}^{-1}$  (Ph)

【0019】実施例2 (中間体の製造例2) ベンジルアミンの代わりにp-アニシジンを用いて実施例1と同様の反応および処理を行うことによって、N-(2,2-

ジフルオロエチリデン) 4-メトキシベンジリデンを得た。

【0020】

【化14】



$C_{11}H_{11}F_2NO$

FW 185.17

$^{13}C$ -NMR (470MHz,  $CDCl_3$ ,  $C_6F_6$ )

$\delta$  42.734 (dd,  $J_{CHaF}$  54.93Hz,  $J_{CFCHb}$  3.05Hz)

$^1H$ -NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  3.829 (s, 1H, Hc)

$\delta$  6.096 (dt,  $J_{CHaF}$  54.93Hz,  $J_{CHaCHb}$  5.25Hz, 1H, Ha)

$\delta$  6.90~7.30 (m, Ph)

$\delta$  7.845 (dt,  $J_{CHaCHb}$  5.25Hz,  $J_{CFCHb}$  2.56Hz, 1H, Hb)

$^{13}C$ -NMR (75MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  55.472 (s,  $C_{OMe}$ )

$\delta$  111.788 (t,  $J_{C_1F}$  237.1Hz,  $C_1$ )

$\delta$  114.491 (s, Ph)

$\delta$  122.783 (s, Ph)

$\delta$  141.245 (s, Ph)

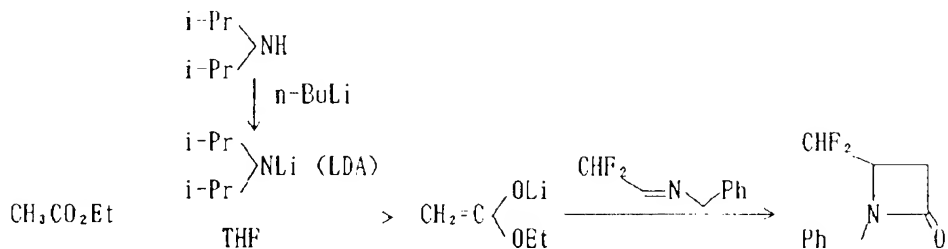
$\delta$  150.883 (t,  $J_{C_2F}$  31.9Hz,  $C_2$ )

$\delta$  159.868 (s, Ph)

IR: 3050  $cm^{-1}$  (Ph)

【0021】実施例3

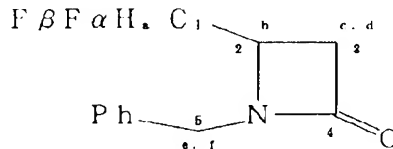
【化15】



3.0ml二口フラスコを窒素で充填した後、テトラヒドロフラン4ml、ジイソプロピルアミン0.17ml (1.2mmol)を入れる。-78℃に温度を下げ、n-ブチルリチウム (2.5M、ヘキサン溶液) 0.48ml (1.2mmol)をシリンジにより滴下し、20分撹拌した後、酢酸エチル0.12ml (1.2mmol)をシリンジにより滴下し、やはり20分間程度撹拌する。20分後N-(2,2-ジフルオロエチリデン)ベンジルアミン0.77g (1.0mmol)をシリンジにより滴下する。30分間撹拌し、温度を室温にまで上げ更に30分間撹拌後1N-塩酸を加え反応を終結する。ジエチルエーテルで2~3回有機層を抽出後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製する。こうして1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-2-アゼチジノン0.15g (収率73%)を得た。

【0022】

【化16】



$C_{11}H_{11}F_2NO$

FW 211.21

$^{19}F$ -NMR (470MHz,  $CDCl_3$ ,  $C_6F_6$ )

$\delta$  37.076 (ddd,  $J_{CF\alpha F\beta}$  294.50Hz,  $J_{CHaF\alpha}$  54.93Hz,  $J_{CF\alpha CHb}$  10.68Hz,  $F\alpha$ )

$\delta$  38.144 (ddd,  $J_{CF\alpha F\beta}$  294.50Hz,  $J_{CHaF\beta}$  54.93Hz,  $J_{CF\beta CHb}$  7.63Hz,  $F\beta$ )

$^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  2.904 (ddd,  $J_{CHcCHd}$  14.89Hz,  $J_{CHbCHc}$  2.44Hz,  $J_{CFCHc}$  0.85Hz, 1H, Hc)

$\delta$  3.055 (ddd,  $J_{CHcCHd}$  14.89Hz,  $J_{CHbCHd}$  5.37Hz,  $J_{CFCHd}$  0.85Hz, 1H, Hd)

$\delta$  3.672 (mp, 1H, Hb)

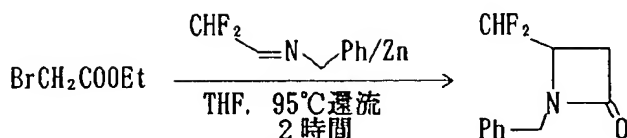
$\delta$  4.139 (d,  $J_{CHcCHf}$  14.51Hz, 1H, Hc)

$\delta$  4.709 (d,  $J_{CHcCHf}$  14.51Hz, 1H, Hf)

$\delta$  5.732 (ddd,  $J_{CHaF\alpha}$  54.61Hz,  $J_{CHaCHb}$  4.

27Hz, 1H, Ha)  
 $\delta$  7.28~7.36 (m, 5H, Ph)  
 $^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  37.9306 (t,  $\text{JC}_3\text{F}=3.6\text{Hz}$ ,  $\text{C}_3$ )  
 $\delta$  45.9528 (s,  $\text{C}_5$ )  
 $\delta$  50.5112 (t,  $\text{JC}_2\text{F}=26.2\text{Hz}$ ,  $\text{C}_2$ )  
 $\delta$  115.312 (t,  $\text{JC}_1\text{F}=242.4\text{Hz}$ ,  $\text{C}_1$ )  
 $\delta$  128.044 (s, Ph)

$\delta$  128.513 (s, Ph)  
 $\delta$  128.936 (s, Ph)  
 $\delta$  135.211 (s, Ph)  
 $\delta$  165.752 (s,  $\text{C}_4$ )  
IR:  $1756\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  
 $2940\sim 3036\text{cm}^{-1}$  (Ph)  
【0023】実施例4  
【化17】



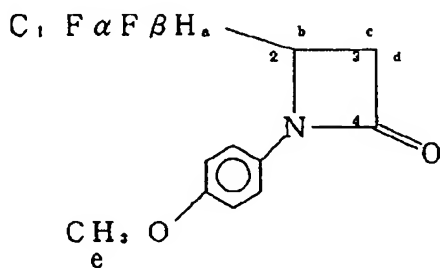
30ml二口フラスコに亜鉛3.0mmolを入れ、窒素で置換した後、テトラヒドロフラン5ml、 $\alpha$ -ブromo酢酸エチル2.2mmolおよびN-(2,2-ジフルオロエチル)ベンジルアミン2.0mmolを加え、油浴中95°Cで加熱還流を行う。2時間後室温にもどして1N-塩酸を10ml加える。この後酢酸エチルで有機層を3回抽出し、減圧蒸留で溶媒を除く。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-2-アゼチジノン0.19g(収率45%)を得た。NMR、IRのデータは実施例3と同じである。

【0024】上記実施例と同様にして、次に示す化合物が得られる。

#### 実施例5

4-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-2-アゼチジノン

【化18】



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$

FW 227.21

$^{19}\text{F}$ -NMR (470MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ )

$\delta$  36.456 (ddd,  $\text{JCF}\alpha\text{F}\beta=293.74\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaF}\alpha=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCF}\alpha\text{CHb}=9.16\text{Hz}$ ,  $\text{F}\alpha$ )

$\delta$  38.823 (ddd,  $\text{JCF}\alpha\text{F}\beta=293.74\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaF}\beta=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCF}\beta\text{CHb}=8.39\text{Hz}$ ,  $\text{F}\beta$ )

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.085 (dd,  $\text{JCHcCHd}=15.26\text{Hz}$ ,  $\text{JCHbCHc}=2.45\text{Hz}$ , 1H, Hc)

$\delta$  3.236 (dd,  $\text{JCHcCHd}=15.26\text{Hz}$ ,  $\text{JCHbCHd}=5.74\text{Hz}$ , 1H,

Hd)

$\delta$  3.789 (s, 3H, Hc)

$\delta$  4.280~4.340 (m, Hb)

$\delta$  5.964 (dt,  $\text{JCHaF}=55.05\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaCHb}=3.90\text{Hz}$ , 1H, Ha)

$\delta$  6.85~7.40 (m, Ph)

$^{13}\text{C}$ -NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  37.417 (t,  $\text{JC}_3\text{F}=3.6\text{Hz}$ ,  $\text{C}_3$ )

$\delta$  31.247 (t,  $\text{JC}_2\text{F}=27.2\text{Hz}$ ,  $\text{C}_2$ )

$\delta$  55.472 (s,  $\text{C}_5$ )

$\delta$  114.405 (s, Ph)

$\delta$  114.536 (t,  $\text{JC}_1\text{F}=244.4\text{Hz}$ ,  $\text{C}_1$ )

$\delta$  130.634 (s, Ph)

$\delta$  156.628 (s, Ph)

$\delta$  162.449 (s,  $\text{C}_4$ )

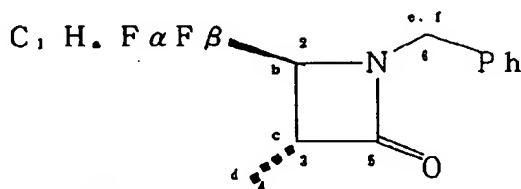
IR:  $1748\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ )

$2842\sim 2922\text{cm}^{-1}$  (Ph)

【0025】実施例6

1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-3-メチル-2-アゼチジノン

【化19】



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$

FW 225.24

d.r.=1:1

$^{19}\text{F}$ -NMR (470MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{F}_6$ )

$\delta$  34.983 (ddd,  $\text{JCF}\alpha\text{F}\beta=296.03\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaF}\alpha=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCF}\alpha\text{CHb}=7.63\text{Hz}$ ,  $\text{F}\alpha$ )

$\delta$  39.002 (ddd,  $\text{JCF}\alpha\text{F}\beta=296.03\text{Hz}$ ,  $\text{JCHaF}\beta=54.93\text{Hz}$ ,  $\text{JCF}\beta\text{CHb}=10.68\text{Hz}$ ,  $\text{F}\beta$ )

$^1\text{H}$ -NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.305 (d,  $\text{JCHcCHd}=7.44\text{Hz}$ , 3H, Hd)

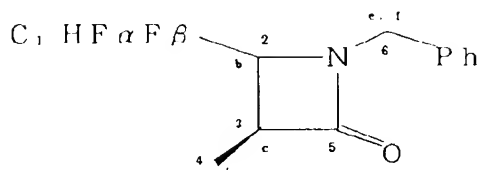


$\delta$  3.152 (dt, JCHcCHb=7.3Hz, JCHcCHc=2.15Hz, 1H, Hc)  
 $\delta$  3.259 (m, 1H, Hb)  
 $\delta$  4.047 (d, JCHcCHf=14.89Hz, 1H, Hc)  
 $\delta$  4.729 (d, JCHcCHf=14.89Hz, 1H, Hf)  
 $\delta$  5.730 (dt, JCHaF=54.93Hz, JCHaCHb=4.76Hz, 1H, Ha)  
 $\delta$  7.20~7.40 (m, 5H, Ph)  
<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  12.469 (s, C<sub>4</sub>)  
 $\delta$  45.577 (s, C<sub>6</sub>)  
 $\delta$  46.075 (t, JC<sub>3</sub>F=3.5Hz, C<sub>3</sub>)  
 $\delta$  58.141 (dd, JC<sub>2</sub>F $\alpha$ =26.9Hz, JC<sub>2</sub>F $\beta$ =24.4Hz, C<sub>2</sub>)  
 $\delta$  115.358 (t, JC<sub>1</sub>F=243.3Hz, C<sub>1</sub>)  
 $\delta$  128.981 (s, Ph)  
 $\delta$  128.420 (s, Ph)  
 $\delta$  128.853 (s, Ph)  
 $\delta$  135.372 (s, Ph)  
 $\delta$  169.575 (s, C<sub>5</sub>)  
IR: 1763cm<sup>-1</sup> (C=O)  
2936~3036cm<sup>-1</sup> (Ph)  
MS: 225.0961

【0026】実施例7

1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-3-メチル-2-アゼチジノン

【化20】



C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO

FW 225.24

<sup>19</sup>F-NMR (470MHz, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

$\delta$  40.016 (ddd, JCF $\alpha$ F $\beta$ =303.66Hz, JCHaF $\alpha$ =54.46Hz, JCF $\alpha$ CHb=10.68Hz, F $\alpha$ )

$\delta$  41.847 (ddd, JCF $\alpha$ F $\beta$ =303.66Hz, JCHaF $\beta$ =53.41Hz, JCF $\beta$ CHb=6.10Hz, F $\beta$ )

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.305 (dt, JCHcCHd=7.69Hz, JCFCHd=1.03Hz, 3H, Hd)

$\delta$  3.354 (dq, JCHcCHd=7.69Hz, JCHbCHc=5.58Hz, 1H, Hc)

$\delta$  3.613~3.671 (m, 1H, Hb)

$\delta$  4.07 (d, JCHeHf=14.96Hz, 1H, He)

$\delta$  4.733 (d, JCHeHf=14.96Hz, 1H, Hf)

$\delta$  5.804 (ddd, JCHaF $\beta$ =55.57Hz, JCHaF $\alpha$ =54.16Hz, JCHaCHb=5.92, 1H, Ha)

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  9.156 (s, C<sub>4</sub>)

$\delta$  35.547 (s, C<sub>6</sub>)

$\delta$  46.298 (d, JCH $\beta$ F $\alpha$ =6.1Hz, C<sub>3</sub>)

$\delta$  53.917 (dd, JCH $\beta$ F $\alpha$ =29.3Hz, JCH $\beta$ F $\beta$ =21.6Hz, C<sub>2</sub>)

$\delta$  115.634 (t, JC<sub>1</sub>F=242.9Hz, C<sub>1</sub>)

$\delta$  127.936 (s, Ph)

$\delta$  128.517 (s, Ph)

$\delta$  128.773 (s, Ph)

$\delta$  135.356 (s, Ph)

$\delta$  169.828 (s, C<sub>5</sub>)

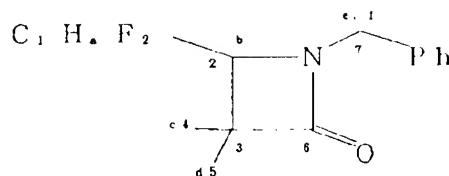
IR: 1756cm<sup>-1</sup> (C=O)

2936~3036cm<sup>-1</sup> (Ph)

【0027】実施例8

1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-3,3-メチル-2-アゼチジノン

【化21】



C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO

FW 239.27

<sup>19</sup>F-NMR (470MHz, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

$\delta$  41.497 (dd, JCHaF=54.93Hz, JCFCHb=9.15Hz, 2F)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.275 (s, 3H, Hd)

$\delta$  1.288 (t, JCFCHc=0.91Hz, 3H, Hc)

$\delta$  3.238 (dt, JCFCHb=8.36Hz, JCHaCHb=6.59Hz, 1H, Hb)

$\delta$  4.013 (dt, JCHcCHf=14.90Hz, JCFCHc=1.16Hz, 1H, Hc)

$\delta$  4.757 (d, JCHcCHf=14.90Hz, 1H, Hf)

$\delta$  5.779 (dt, JCFHa=55.18Hz, JCHaCHb=6.59Hz, 1H, Ha)

$\delta$  7.20~7.40 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  16.799 (s, C<sub>4</sub>)

$\delta$  22.034 (s, C<sub>5</sub>)

$\delta$  45.318 (s, C<sub>7</sub>)

$\delta$  52.952 (t, JC<sub>3</sub>F=3.3Hz, C<sub>3</sub>)

$\delta$  61.296 (t, JC<sub>2</sub>F=25.5Hz, C<sub>2</sub>)

$\delta$  115.938 (t, JC<sub>1</sub>F=242.5Hz, C<sub>1</sub>)

$\delta$  127.945 (s, Ph)

$\delta$  128.510 (s, Ph)

$\delta$  128.889 (s, Ph)

$\delta$  135.469 (s, Ph)

$\delta$  172.963 (s, C<sub>6</sub>)

IR: 1765cm<sup>-1</sup> (C=O)

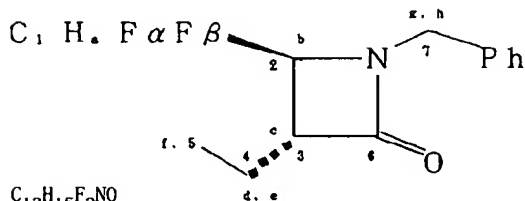
2934~3036cm<sup>-1</sup> (Ph, CH<sub>3</sub>)

MS: 239.1096

【0028】実施例9

1-ベンジル-3-エチル-4-ジフルオロメチル-2-アゼチジノン

【化22】



C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO

FW 239.27

d. r. =88:12

<sup>19</sup>F-NMR (470MHz, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

δ 38.614 (ddd, JCF α F β =297.55Hz, JCHaF α =54.94Hz, JCF α CHb =7.63Hz, 1F, F α)

δ 39.420 (ddd, JCF α F β =297.55Hz, JCHaF β =54.94Hz, JCF β CHb =10.68Hz, 1F, F β)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.969 (t, JCHcHdHe =7.33Hz, 3H, Hf)

δ 1.595 (ddq, JCHdCHe =14.24Hz, JCHcCHd =8.64Hz, JCHdCHf =7.32Hz, 1H, Hd)

δ 1.805 (ddq, JCHdCHe =14.24Hz, JCHcCHe =6.22Hz, JCHcCHf =7.32Hz, 1H, He)

δ 3.070 (ddd, JCHcCHd =8.64Hz, JCHcCHe =6.22Hz, JCHbCHc =2.42Hz, 1H, Hc)

δ 3.316 (dddd, JCF β CHb =9.97Hz, JCF α CHb =7.42Hz, JCHaCHb =4.94Hz, JCHbCHc =2.42Hz, 1H, Hc)

δ 4.067 (dd, JCHgHf =14.89Hz, JCFCHg =0.73Hz, 1H, Hg)

δ 4.750 (d, JCHgHf =14.89Hz, 1H, Hf)

δ 5.730 (dt, JcHaF =54.93Hz, JCHaCHb =4.89Hz, 1H, Ha)

δ 7.20~7.40 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 11.162 (s, C<sub>5</sub>)

δ 20.867 (s, C<sub>4</sub>)

δ 45.541 (s, C<sub>7</sub>)

δ 52.897 (t, JC<sub>3</sub>F =3.1Hz, C<sub>3</sub>)

δ 56.248 (dd, JC<sub>2</sub>F α =26.9Hz, JC<sub>2</sub>F β =24.8Hz, C<sub>2</sub>)

δ 115.512 (t, JC<sub>1</sub>F =243.5Hz, C<sub>1</sub>)

δ 127.983 (s, Ph)

δ 128.515 (s, Ph)

δ 128.900 (s, Ph)

δ 135.401 (s, Ph)

δ 168.987 (s, C<sub>6</sub>)

IR: 1760cm<sup>-1</sup> (C=O)

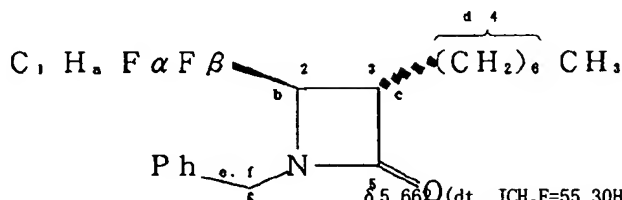
2892~3036cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, Ph)

MS: 239.1094

【0029】実施例10

1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-3-ヘプチル-2-アゼチジノン

【化23】



C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO

FW 271.40

<sup>19</sup>F-NMR (470MHz, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

δ 38.641 (ddd, JCF α F β =296.02Hz, JCHaF α =54.93Hz, JCF α CHb =7.63Hz, 1F, F α)

δ 39.404 (ddd, JCF α F β =296.02Hz, JCHaF β =54.93Hz, JCF β CHb =9.15Hz, 1F, F β)

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.871 (t, JCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> =7.02Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

δ 1.20~1.80 (m, 12H, Hd)

δ 3.102 (ddd, JCHcCH =8.66Hz, JCHcCH =6.35Hz, JCHbCHc =2.19Hz, 1H, Hc)

δ 3.20~3.30 (m, 1H, Hb)

δ 4.065 (dd, JCHeHf =14.89Hz, JCFCHe =0.48Hz, 1H, He)

δ 4.741 (d, JCHeHf =14.89Hz, 1H, Hf)

δ 5.662 (dt, JCH<sub>2</sub>F =55.30Hz, JCH<sub>2</sub>CHb =4.76Hz, 1H, Ha)

δ 7.20~7.40 (m, 5H, Ph)

<sup>13</sup>C-NMR (50MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 14.070, 22.617, 26.8752, 27.720, 29.004, 29.231, 31.685 (s, C<sub>2</sub>)

δ 45.568 (s, C<sub>6</sub>)

δ 51.580 (t, JC<sub>3</sub>F =3.1Hz, C<sub>3</sub>)

δ 56.583 (dd, JC<sub>2</sub>F α =26.5Hz, JC<sub>2</sub>F β =25.0Hz, C<sub>2</sub>)

δ 115.526 (t, JC<sub>1</sub>F =243.6Hz, C<sub>1</sub>)

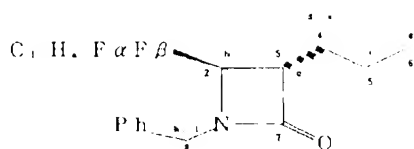
δ 127.999, 128.531, 128.909, 135.403 (s, Ph)

δ 169.218 (s, C<sub>5</sub>)

【0030】実施例11

1-ベンジル-4-ジフルオロメチル-3-プロピル-2-アゼチジノン

【化24】



$C_{14}H_{11}F_2NO$

FW 253.29

d.e. 4:2:1

$^{19}F$  NMR (170MHz,  $CDCl_3$ ,  $C_6F_5$ )

$\delta$  42.080 (ddd,  $J_{CF\alpha F\beta}$  296.02Hz,  $J_{CH\alpha F\alpha}$  54.9Hz,  $J_{CF\alpha CH\beta}$  7.63Hz, 1F, F  $\alpha$ )

$\delta$  42.856 (ddd,  $J_{CF\alpha F\beta}$  296.02Hz,  $J_{CH\alpha F\beta}$  55.69Hz,  $J_{CF\beta CH\beta}$  9.92Hz, 1F, F  $\beta$ )

$^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  0.913 (t,  $J_{CHCH_3}$  7.32Hz, 3H, Hg)

$\delta$  1.30~1.50 (m, 2H, Hf)

$\delta$  1.50~1.80 (m, 2H, Ha, Hc)

$\delta$  3.116 (ddd,  $J_{CHcCHe}$  8.68Hz,  $J_{CHcHf}$  5.98Hz,  $J_{CHcHd}$  2.54Hz, 1H, Hc)

$\delta$  4.070 (dd,  $J_{CHbHi}$  14.90Hz,  $J_{CHb}$  0.61Hz, 1H, Hb)

$\delta$  4.735 (d,  $J_{CHbHi}$  14.90Hz, 1H, Hi)

$\delta$  5.660 (ddd,  $J_{CH\alpha F\alpha}$  55.05Hz,  $J_{CH\alpha F\beta}$  55.55Hz,

$J_{CH\alpha CH\beta}$  4.76Hz, 1H, Ha)

$\delta$  7.20~7.40 (m, 5H, Ph)

$^{13}C$  NMR (125MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  13.724 (s,  $C_1$ )

$\delta$  20.225 (s,  $C_3$ )

$\delta$  29.827 (s,  $C_4$ )

$\delta$  45.579 (s,  $C_2$ )

$\delta$  51.377 (dd,  $J_{C_2F\alpha}$  3.82Hz,  $J_{C_2F\beta}$  2.29Hz,  $C_2$ )

$\delta$  56.887 (dd,  $J_{C_2F\alpha}$  27.27Hz,  $J_{C_2F\beta}$  24.22Hz,  $C_2$ )

$\delta$  115.498 (t,  $J_{C_1F}$  243.56Hz,  $C_1$ )

$\delta$  128.001 (s, Ph)

$\delta$  128.541 (s, Ph)

$\delta$  128.924 (s, Ph)

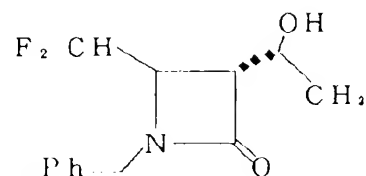
$\delta$  135.419 (s, Ph)

$\delta$  169.209 (s, Ph)

【0034】実施例12

1-フェニル-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-ジフルオロメチル-2-アゼチジン

【化25】

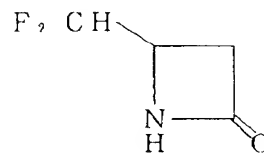


$C_{14}H_{15}F_2NO_2$

【0032】実施例13

4-ジフルオロメチル-2-アゼチジン

【化26】



$C_4H_5F_2NO$

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A61K 31/395

識別記号

ABN

ACB

序内整理番号

F1

技術表示箇所

